

# Desarrollo de nuevos cementos óseos a base de fosfato de calcio: resumen de un estudio piloto

DRIESSENS, F.C.M.; BERMÚDEZ, O.;  
BOLTONG, M.G. Y PLANELL, J.A.

*Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica,  
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales,  
Univ. Politécnica de Cataluña.*

## RESUMEN

Los cementos basados en fosfatos de calcio ofrecen una excelente biocompatibilidad y capacidad para promover el crecimiento óseo, por lo cual son de interés en odontología y ortopedia. El presente trabajo ha conducido hasta la fecha a la elaboración de más de 500 nuevas formulaciones de cementos de fosfatos de calcio, para las cuales se han medido parámetros tales como tiempo de fraguado y resistencia mecánica. De entre dichas formulaciones se están optimizando las que parece ofrecen mejores posibilidades. En particular se está estudiando el efecto sobre la resistencia mecánica de variables como el tamaño de partícula de los materiales de partida, porcentaje de semillas, contenido de agua, y porosidad de los sólidos resultantes.

**Palabras clave:** cementos óseos - fosfatos de calcio

## SUMMARY

*Cements based on calcium phosphates offer an excellent biocompatibility and capacity to forward the bony growth, for which are important both in odontology and orthopaedy. The present study has led to the elaboration of over 500 new formulations of the calcium phosphates cements, for which different parameters have been measured, such as, hatching timing and mechanical resistance. In between all this formulations we have been optimizing those which seem to offer better possibilities. Particular have been studied the effects on the mechanical resistance in variables such as starting particle size of the materials, seed percentage, water containing and porosity of the resulting solids.*

**Key words:** Bony cements - calcium phosphates

## 1. INTRODUCCIÓN

El cemento óseo utilizado más frecuentemente para la fijación de endoprótesis metálicas se basa en poli (metil metacrilato) (PMMA).

La vida en servicio de una prótesis cementada oscila entre 10 y 15 años, limitada por el envejecimiento del cemento y la formación de una capa de tejido fibroso entre él y la estructura ósea que permite micro-movimientos y que por último puede conducir al fallo mecá-

nico del cemento. Las partículas producidas por desgaste producen una reacción agresiva de cuerpo extraño que ocasiona daños al tejido óseo. Todo esto determina una vida limitada del dispositivo quirúrgico en servicio y obliga a la revisión de las prótesis.

Como alternativa a los cementos acrílicos algunos investigadores han propuesto los cementos vitro-ionómeros. Sin embargo, aparte de ser sus propiedades mecánicas muy bajas para esta aplicación, se sabe que tales materiales liberan iones constitutivos tales como silicato, aluminato y fluoruro que podrían acumularse en los tejidos blandos como el hígado, los riñones y el cerebro. En la literatura médica se ha informado sobre efectos tóxicos de dichos compuestos.

Otros investigadores han desarrollado cementos de fosfatos de calcio, de los cuales se sabe que son biocompatibles y osteoconductores, razón por la cual se presentan como una buena alternativa para la fijación de endoprótesis metálicas. El objeto de la presente línea de investigación es el desarrollo de formulaciones a base de fosfatos de calcio que, optimizadas, llenen los requisitos mecánicos para su empleo como cementos óseos.

## 2. ANTECEDENTES

El término «cementos (a base) de fosfatos de calcio» fue introducido por Gruninger et al.<sup>1</sup>. Un cemento de fosfato de calcio puede ser descrito como un polvo o una mezcla de polvos que al mezclarse con agua, como una solución acuosa o un gel para dar una pasta, reacciona a temperatura ambiente o corporal mediante la formación de un precipitado que contiene cristales de uno o más fosfatos de calcio y fragua por el entrecruzamiento de los cristales de dicho precipitado.

Brown y Chow<sup>2</sup> fueron los primeros que prepararon dichos cementos. Hicieron mezclas de dicalcio fosfato dihidrato (DCPD) o dicalcio fosfato (DCP) con tetracalcio fosfato (TTCP) y agua. El producto resultante fue hidroxiapatita (HA) con una resistencia a compresión de 30 a 38 MPa. Midieron el tiempo de fraguado con una aguja de Vicat y encontraron un valor de 22 minutos, que se redujo a 8 previa adición de HA como modificador de la reacción en cantidades de hasta un 43%.

Mirtchi et al.<sup>3</sup> mezclaron fosfato monocalcico monohidratado (MCPM) y fosfato tricalcico  $\beta$  ( $\beta$ -TCP)

con agua, obteniendo brushita (DCPD) con una resistencia a tracción entre 0.1 y 1.1 MPa, que se elevó hasta 3.2 MPa por adición de yeso como modificador de la reacción. El tiempo de fraguado varió de 0.5 a 2 minutos y fue medido con una aguja de 0.18 cm de diámetro y 60 gramos de peso<sup>4</sup>.

Monma et al.<sup>5</sup> prepararon cementos a partir de brushita y  $\alpha$ -TCP, que en presencia de agua reaccionan formando octocalciofosfato (OCP). Obtuvieron resistencias a compresión entre 6 y 20 MPa; el tiempo de fraguado varió desde 9 hasta 30 minutos, dependiendo de la relación Ca/P de la mezcla, con un mínimo para Ca/P = 13.3; utilizaron para las medidas una aguja de Vicat.

Constantz et al.<sup>6,7</sup> hicieron mezclas de ácido fosfórico anhidro o MCPM con TTCP más un lubricante acuoso obteniendo hidroxiapatita como producto de la reacción.

Nishimura et al.<sup>8</sup> prepararon un vidrio del sistema  $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaF}_2$ , que pulverizaron y mezclaron con fosfato de amonio y disfosfato de amonio para obtener un precipitado de  $\text{CaNH}_4\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$  que fraguó en unos seis minutos y que bajo implantación se transformó en hidroxiapatita.

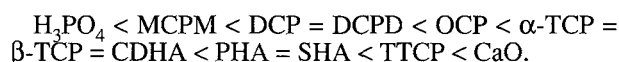
Los trabajos citados no agotan todas las posibilidades de cementos de fosfatos de calcio; de ahí que la presente línea de investigación, buscando un conocimiento más profundo de los mecanismos de fraguado y endurecimiento, así como del efecto de parámetros operacionales, está desarrollando nuevas formulaciones para aplicaciones específicas.

De manera general se pretende elaborar y caracterizar mecánicamente nuevos cementos a base de fosfatos de calcio para su empleo en odontología y ortopedia, como material para sustitución o aumento de tejidos duros. Los objetivos específicos son: 1- Determinación de las formulaciones con mejores posibilidades de satisfacer las exigencias de biocompatibilidad y mecánicas requeridas por los usos propuestos; 2- Optimización de dichas

formulaciones, y 3- Estudio detallado de sus propiedades mecánicas.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Los cementos consisten en un compuesto ácido y uno básico que al ser mezclados con agua reaccionan para formar uno o más productos con acidez intermedia. Por eso la primera cosa que se debe hacer en el desarrollo de cementos de fosfato de calcio es ordenar los compuestos del sistema  $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-CaO-H}_2\text{O}$  en orden creciente de basicidad:



$\text{H}_3\text{PO}_4$  es el ácido fosfórico cristalino, CDHA es hidroxiapatita deficiente en calcio con fórmula  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$  y PHA y SHA indican hidroxiapatita precipitada y sinterizada respectivamente. La Tabla 1 describe el resto de dichos compuestos. En principio, cualquier fosfato de calcio (como componente ácido) puede ser combinado con cualquiera otro compuesto situado a su derecha (como componente básico) aunque el número de fosfatos de calcio que pueden formarse por precipitación de una solución acuosa a temperatura ambiente o fisiológica está limitada a MCPM, DCPD, OCP, CDHA o PHA. En presencia de compuestos adicionales de flúor puede precipitarse fluorapatita (FA) en tanto que compuestos adicionales de magnesio pueden dar lugar a la formación de precipitaciones de magnesio-whitlockita (MWH). Por eso la mezcla apropiada de ingredientes debe orientarse a la formación de alguno de los anteriores fosfatos de calcio.

Una vez molidos, los ingredientes se mezclan en las proporciones adecuadas con agua para formar una pasta cuyo tiempo de fraguado se mide con ayuda de agujas de Gilmore. Aunque los componentes reaccionen y pueda precipitarse el fosfato de calcio deseado no es evidente por sí mismo que ocurra el fraguado de la mezcla de polvo con agua. Esto ocurre sólo si los cristales

TABLA 1  
DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS FOSFATOS DE CALCIO

Abreviatura	Nombre	Fórmula	Relación Ca/P
MCPM	Calcio fosfato mono-básico 1-hidrato	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$	0.5
DCP	Hidrogenofosfato de calcio o monetita	$\text{CaHPO}_4$	1.0
DCPD	Hidrogenofosfato de calcio dihidrato o brushita	$\text{CaHPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0
OCP	Octocalcio fosfato	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33
CDA	Apatita calcio-deficiente	$\text{Ca}_9\text{H}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})$	1.5
$\alpha$ -TCP	tri-calcio fosfato-alfa	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5
$\beta$ -TCP	tri-calcio fosfato-beta	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5
HA	Hidroxiapatia	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67
TTCP	Tetracalcio fosfato	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2.0

formados (a) se adhieren fuertemente a sus fases nucleadoras y (b) forman un entramado de cristales con alguna rigidez mecánica. Por eso es conveniente medir tanto el tiempo inicial I como el tiempo final F de fraguado de los cementos. El valor que pierda su plasticidad. El valor práctico de F es que representa el tiempo mínimo que se debe permitir al cemento antes de someterlo a cargas, si bien teniendo cuidado de no dañar las estructuras recién formadas. Por razones prácticas para el trabajo en cirugía, I debe ser mayor de 5 minutos y F debe ser menor que 60 minutos a temperatura ambiente o fisiológica.

El siguiente requisito que debe cumplir cualquier cemento óseo es que la reacción de fraguado se complete en fracciones de día (preferiblemente no más de 12 horas) cuando el cemento está rodeado por fluidos biológicos o que lo simulen. Por esto los cementos, moldeados en forma de pequeños cilindros, se almacenan en solución de Ringer (0.9% NaCl) a 37 °C y el progreso de la reacción de fraguado, en función del tiempo de almacenamiento, se verifica por medio de ensayos de resistencia a compresión e indirecto a tracción.

Las formulaciones con resistencias más altas y tiempos de fraguado más apropiados para el trabajo en cirugía son sometidas a estudio en una segunda etapa con el fin de determinar los factores de procesamiento (variables operacionales o tecnológicas) que influyen en las propiedades finales (tiempo de fraguado y resistencia) de los cementos. En esta etapa se mide también el pH de soluciones acuosas de las formulaciones.

Un tercer requisito que debe cumplir cualquier cemento óseo es que la pasta de cemento endurecida conserve su resistencia o incluso la mejore bajo implantación en animales. Con el propósito de examinar este aspecto, una vez hecha la identificación de las variables de procesamiento, se procede a obtener las formulaciones con mejores combinaciones de dichas variables, o sea que produzcan productos con mejor resistencia y tiempo de fraguado, y cuyo pH sea cercano al tolerable por el medio biológico y se implantan en animales con el fin de investigar su biocompatibilidad, posible transformación de los productos de reacción y variaciones en la resistencia. Los análisis de naturaleza química se fundamentan en la difracción de rayos X, fluorescencia de rayos X y en la espectroscopía infrarroja.

#### 4. RESULTADOS

Más de 150 de las aproximadamente 500 nuevas formulaciones de cementos de fosfatos de calcio desarrolladas hasta ahora en el presente trabajo tienen tiempos de fraguado finales F de 60 minutos o menos.

Las resistencias a compresión de algunas de las formulaciones alcanzaron los 90 MPa después de almacenamiento por un día en solución de Ringer. Algunas de las formulaciones requieren la adición de material semilla con el fin de reducir el tiempo de endurecimiento completo a 12 horas.

Quince de las formulaciones cumplieron simultáneamente los tres requisitos siguientes: 1- Que el producto formado fuera el proyectado, 2- Que el tiempo final de

fraguado fuera menor de 60 minutos, 3- Que la resistencia a compresión fuera mayor de 2 MPa después de un día de almacenamiento en solución de Ringer a 37 °C.

Las variables operaciones que afectan los valores de la resistencia mecánica han resultado ser la relación Calcio/Fósforo del polvo de cemento, el tamaño de partícula de los ingredientes de partida, el porcentaje de semilla añadido, la relación Agua/Polvo de la pasta y el tiempo de almacenamiento en solución de Ringer.

Hasta ahora dos de los productos de octocalcio fosfato desarrollados han sido implantados en musculatura paravertebral de rata. La biocompatibilidad resultó excelente, no hubo cambio en su resistencia mecánica y el octocalcio fosfato se transformó en apatita de iguales características a la de la fase mineral del hueso en un tiempo de ocho semanas.

#### 5. DISCUSIÓN

El hecho de que los fosfatos de calcio tengan una alta biocompatibilidad y una perfecta osteoconductividad hace que los cementos de fosfato de calcio, como los que están desarrollando en el presente trabajo, sean tan útiles como las cerámicas de hidroxiapatita o fosfato tricálcico para reemplazo o aumento de hueso. Sin embargo, el hecho de que los cementos sean moldeables «in situ» e incluso puedan ser inyectables, los hace preferibles a las cerámicas para dichos propósitos.

No está resuelta todavía sin embargo, la cuestión de si la resistencia y tenacidad de estos cementos serán suficientemente altas para aplicaciones de soporte de cargas «in vivo». El hueso mismo es mucho más fuerte que el mejor de estos nuevos materiales. Aun así, los resultados obtenidos hasta ahora son esperanzadores y permiten prever que será posible obtener cementos basados en fosfatos de calcio de resistencia mecánica adecuada para proporcionar una buena fijación primaria. Así mismo, debido a sus propias características, pueden transformarse en hueso y dar lugar a una buena fijación secundaria.

La optimización de las mejores formulaciones deberá llevarse a cabo a partir de los resultados que se obtengan al implantar estos materiales en animales de laboratorio y a partir de un mejor conocimiento de su microestructura.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores del presente trabajo agradecen a la CICYT el apoyo recibido a través del proyecto MAT90-0755.

#### 6. BIBLIOGRAFIA

1. Gruninger, S.E., Siew, C., Chow, L.C. O'Young, A., Ts'ao, N.K. and Brown, W.E., J. Dent. Res. 63 (1984) 200.
2. Brown, W.E. and Chow, L.C., US Patent 4.518.430, 21 May 1985
3. Mirtchi, A. et al, Biomaterials 10, 475-480, 1989
4. Mirtchi, A. et al, Biomaterials 10, 634-638, 1989
5. Monma, H. et al, Nip Ser Ky Gak Ron, 96, 878-890, 1988
6. Constantz, B.R. et al., US Patent 5.053.212, 1 Oct 1991
7. Constantz, B.R. et al., Fourth World Biomaterials Congress, Berlin, 1992, Abstract 56
8. Nishimura, N. et al., J Appl Biomaterials, 2, 219, 1991.